

The fracture liaison service : from risk evaluation towards risk reduction?

Citation for published version (APA):

Huntjens, K. M. B. (2014). *The fracture liaison service : from risk evaluation towards risk reduction?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20140221kh>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20140221kh](https://doi.org/10.26481/dis.20140221kh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 8

Summary and conclusions



In the field of post fracture care there has been substantial progress in identifying and recognizing patients at high-risk for subsequent fracture. In this context, there is increasing evidence that a dedicated fracture nurse under supervision of surgeons, rheumatologists or endocrinologists, can integrate osteoporosis and fall prevention guidelines at the Fracture Liaison Service (FLS). In this thesis, we studied in patients with a recent non-vertebral fracture the timing and risk factors for subsequent non-vertebral fracture and mortality, and compared subsequent fracture risk and mortality risk before and after the introduction of the FLS.

PART I SUBSEQUENT FRACTURE INCIDENCE IN PATIENTS WITH A RECENT FRACTURE

The first aim of this thesis was to evaluate the subsequent non-vertebral fracture incidence in patients with a recent non-vertebral fracture. Therefore, in **chapter 2** we retrospectively investigated a cohort of fracture patients of 50+ years of age who had sustained a recent non-vertebral fracture. The absolute risk for a subsequent non-vertebral fracture within 5 years was 17.6%, and increasing age was

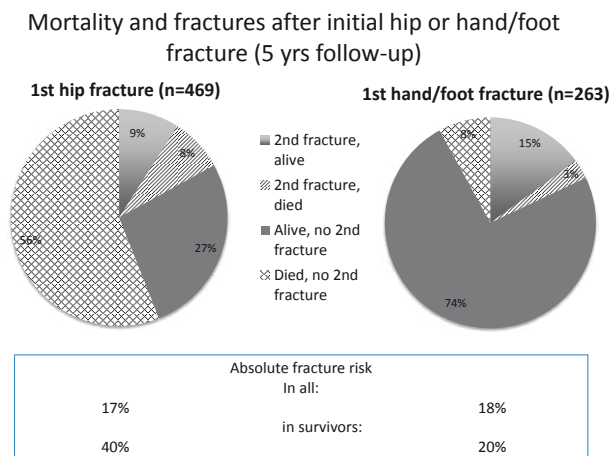


Figure 1.

Subsequent fracture incidence and mortality according to baseline fracture location.

a significant risk factor (Figure 1). The absolute risk for mortality was 32.3%, with increasing age, male sex, an initial major fracture (hip, pelvis, multiple ribs, proximal tibia/humerus and distal femur) and a subsequent fracture as significant risk factors. We also found a time-related effect: the risk of sustaining a subsequent fracture, as well as mortality, was highest immediately after the non-vertebral fracture. After multivariable analyses, patients with a minor fracture had a similar risk for sustaining a subsequent fracture compared to patients with an initial major fracture, but the risk for premature mortality was highest for patients with an initial major fracture. From a clinical point of view these results indicate that fracture prevention should be considered after any non-vertebral fracture and, moreover, starting immediately after the initial fracture. Still, there is the need to study which reversible factors can be targeted to prevent subsequent fractures and mortality.

In **chapter 3**, we reviewed studies that focused on the timing of repeat fractures, i.e. the time of subsequent fracture after an initial fracture. The RR of fractures is doubled after a fracture, but this meta-analysis could not take into account the timing of subsequent fractures, as this was not available in the included population-based studies¹. However, studies that noted the timing of fractures indicate clustering of fractures in time, i.e. the risk of subsequent fracture is highest in the first years following a fracture and decreases over time after a fracture. This has been shown for repeat radiographic and clinical vertebral fractures, repeat hip fractures and repeat low-trauma fractures, and for fractures after clinical vertebral fractures and after hip fracture.

The results of a population-based study in postmenopausal women in the South of the Netherlands showed that the risk for any initial fracture was 1% per year, and the subsequent risk of any subsequent fracture was highest within the first year (absolute risk: 6%) and this declined exponentially (absolute risk over 20 years: 40%). Focusing only on the patients who sustained a subsequent fracture, 23% of all subsequent fractures occurred within the first year and 54% within 5 years after the initial fracture. However, after 15 years, the subsequent fracture risk was no longer higher than the initial fracture risk² (Figure 2).

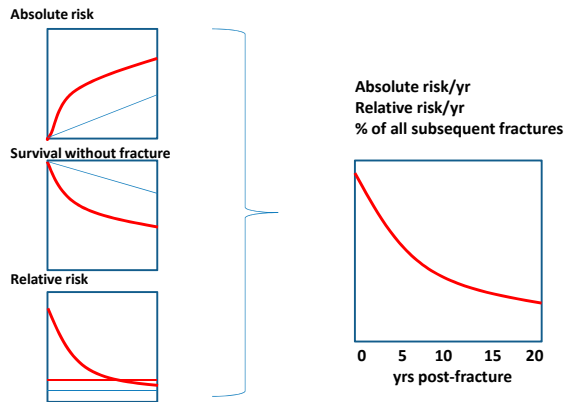


Figure 2.

Clustering of fractures in time, especially within the first years.

The clustering of fractures in time indicates the need for immediate attention to fracture patients, in order to prevent the occurrence of a subsequent fracture. When treatment with osteoporosis medication is considered, such treatment should be chosen on the basis of proven short-term efficacy in the reduction of fractures.

In conclusion, the results of **part I** of this thesis showed that almost one in five patients with a recent non-vertebral fracture sustained a subsequent fracture within five years of follow-up. We found that most of the fractures occurred within the first year after the initial fracture, in concordance with recent literature. In addition, mortality was also highest within the first year after the initial fracture. Therefore, immediate action after the initial fracture is necessary to reduce the risk of a subsequent fracture.

PART II FRACTURE LIAISON SERVICE: RISK EVALUATION

The second aim of this thesis was to evaluate the possible benefit of implementation of a guideline on osteoporosis and falls combined into a Fracture Liaison Service by a dedicated fracture nurse. The FLS has shown that systematic approach of fracture patients increases case identification³⁻⁵.

In **chapter 4**, we analyzed risk factors in patients with a recent non-vertebral fracture over 2 years of follow-up. The hypothesis was that patients with a non-vertebral initial fracture with both bone- and fall-related risk factors were at higher risk of sustaining a subsequent non-vertebral fracture and premature mortality even if they were offered fall and fracture prevention according to the Dutch fracture- and fall-prevention guidelines⁶⁻⁸. Of all patients, 51% had at least one bone-related risk factor and 60% at least one fall-related risk factor. Univariable Cox regression analysis showed a 99% higher risk in subsequent fracture risk in patients with the combination of bone- and fall-related risk factors compared to all other patients. In multivariable analyses (including age, gender and baseline fracture location) this tendency was also shown, but it did not reach statistical significance. We also found a time-dependent effect in patients with the combination of risk factors compared with patients with only bone-related risk factors. Immediately after their initial non-vertebral fracture, patients with the combination of bone- and fall-related risk factors had a higher subsequent fracture risk until approximately 8 months after their non-vertebral fracture. However, a study with a larger number of events is necessary to confirm our findings. In univariable analysis, patients with the combination of bone- and fall-related risk factors had a significantly higher risk for a subsequent fracture compared to patients with only fall-related risk factors (Hazard Ratio (HR) 2.41; 95% Confidence Interval (CI) 1.06-6.46), but not in multivariable analysis. These data indicate that, in spite of a FLS assessment, patients with a combination of bone- and fall-related risk factors still had a high fracture risk at short term. No difference was found between the groups on mortality rate. Possible explanations could be the low event rate in our study or the treatment with bisphosphonates, which might reduce mortality. The mechanism still remains unclear and could be its effect on subsequent fracture risk or on extraskeletal sites⁹⁻¹¹.

An evaluation of FLSs allowed identifying similarities and differences in the performance of evidence-based medicine and prevalence of clinical risk factors. Also, it can be helpful to detect strengths and weaknesses of guideline advices and their implementation.

In **chapter 5** we aimed to identify similarities and differences in the performance and the prevalence of clinical risk factors in patients presented at a FLS in five large hospitals in the Netherlands. We hypothesized that the FLSs would all

select patients based on guideline on osteoporosis and fracture prevention by the Dutch Institute for Healthcare Improvement⁷. In total 7,199 patients aged 50 years and over with a recent non-vertebral fracture were prospectively followed over a period of 39-58 months. Of the 7,199 patients, 76.7% were women and the mean age was 66.7 years. There was a significant difference in the prevalence of reported clinical risk factors between the FLSs. Variability expressed as relative risks between the clinical risk factors ranged from 1.7 (previous vertebral fracture) to 37.0 (corticosteroids usage), depending on the risk factor. We concluded that a dedicated fracture nurse was the central responsible coordinator to identify fracture patients to evaluate risk factors for subsequent fractures and to organize secondary fracture prevention after counseling by the (orthopedic) surgeon, endocrinologist or rheumatologist. Also, we found that there was a striking difference in the prevalence of clinical risk factors and fall risks between the elderly screened for osteoporosis. This indicates that prevention strategies to avert subsequent fractures mainly have to focus on bone mineral density, clinical risk factors for osteoporosis and fall risks and potentially there are differences in the presence of risk factors between different fracture types.

In conclusion, in **part II** of this thesis we demonstrated that in patients with a recent non-vertebral fracture evaluated and treated at the FLS 51% had at least one bone-related risk factor and 60% had at least one fall-related risk factor. Patients with the combination of both had a 99% higher risk of sustaining a subsequent fracture within 2-years after their initial fracture. Also a time-dependency was seen in patients with the combination of risk factors compared to patients with only a bone-related risk factor in timing of subsequent fracture incidence. In an evaluation of five FLSs throughout the Netherlands we found that a dedicated fracture nurse was the central responsible coordinator of this outpatient clinic. The assumption that all hospitals would strictly select the patients based on the guideline on osteoporosis and fracture prevention of the Dutch Institute for Healthcare Improvement, might not be correct, since differences were found in the performance of patient selection, clinical risk factors and prevalence of clinical risk factors, indicating the need for more concrete and standardized guidelines to organize evaluation of patients at the time of fracture in daily practice.

PART III FRACTURE LIAISON SERVICE: RISK REDUCTION?

The third aim of this thesis was to investigate whether the implementation of a FLS could lower the risks on subsequent fracture incidence and mortality.

In **chapter 6**, we conducted a prospective cohort study of patients of 50+ years of age with a recent non-vertebral fracture treated at the FLS in the Maastricht University Medical Center. To assess whether a FLS with a dedicated fracture nurse could have a beneficial effect on subsequent fracture incidence and mortality we compared this patient cohort with a retrospective cohort of fracture patients treated in the same hospital (a so-called pre-post analysis). These patients received usual care and were treated before the implementation of the FLS. We found that systematic implementation of previously validated guidelines for osteoporosis and fall prevention resulted in a significantly lower incidence of subsequent non-vertebral fractures by 35% in two years, and a 33% lower incidence in mortality^{6,7}. The lower incidence of subsequent fractures is most probably a multifactorial effect, including counseling, increased patient awareness, calcium and vitamin D supplements, drug treatment of osteoporosis and fall prevention measures. The reduction in mortality could only partly be explained by the lower subsequent fracture incidence, as seen by others¹¹. This suggests that post-fracture care does not only have an effect on subsequent fracture risk, but also on other adverse outcomes like mortality. Changes over time in other components of post-fracture care (anesthesia, wound healing care), or improved post-fracture care by physicians who applied the guidelines could be related to the observed results.

Therefore, in **chapter 7**, we investigated the subsequent fracture incidence and mortality in a pre-specified group of fracture patients. We included all patients with a recent non-vertebral fracture between 2004-2006 in a hospital with and in a hospital without a FLS. In the no-FLS hospital, only standard fracture care procedures were followed to address proper fracture healing. In the FLS hospital, Dual-energy X-ray Absorptiometry scan (DXA-scan) and laboratory testing were performed. In total, 1412 patients attended the FLS and 1910 underwent standard fracture care. Patients treated at the FLS hospital had a significantly lower, time-related incidence of a subsequent non-vertebral fracture after correction for age,

sex and baseline fracture location. No significant difference in fracture rate was found within the first year, but from the second year on fracture incidence was 28% lower at 15 months and 56% lower at 2 years after the initial non-vertebral fracture. Subgroup analyses according to baseline fracture indicated that the time-dependent effect was mainly driven by the effect in patients with a baseline hip fracture, since subsequent non-vertebral fracture incidence was 57-91% lower after a hip fracture in the FLS group, without differences after baseline major or minor non-vertebral fracture. The mortality rate was also lower in the FLS hospital (-35%) compared to the no-FLS hospital after correction for age, sex and baseline fracture location. These results indicate that a FLS should be considered in patients with a recent fracture, especially after a recent hip or major fracture.

In summary, we illustrated in **part III** that a FLS could have a beneficial effect on subsequent fracture incidence and mortality. We studied only patients with a recent non-vertebral fracture during a 2-year follow-up period and found a lower subsequent fracture incidence among patients evaluated and if needed treated at the FLS compared with both the historical control group and the no-FLS hospital group. Longer follow up studies will be needed to explore the long-term effect of the FLS.

GENERAL CONCLUSION

Due to the ageing population and the burden of fractures on morbidity the health care costs increase exponentially. Secondary prevention of fractures is still a low priority for health care physicians, specialist and the general population. However, during the last decades progress has been made to identify the fracture patients and subsequent fracture incidence^{1, 12, 13}. The implementation of a FLS contributed to increased awareness towards the fracture patient by medical specialists, such as (orthopedic) surgeon. A FLS is the bridge between the fracture and the management of secondary fracture prevention. Possibly it could enhance patient's medication adherence overtime by structured follow-up. Data on the effectiveness of a FLS are scarce. However, the research presented in this thesis as well as other data suggest that a FLS is effective in identifying most non-vertebral fracture patients at risk of subsequent fractures¹⁴. A recent study

into physical and cognitive functioning of people older than 90 years of age revealed that nowadays more people are living to older ages with better overall functioning¹⁵. Moreover, during the next two decades approximately 450 million people will reach retirement age, so the time has come to make FLS available for all older people suffering fractures throughout the world¹⁶.

The International Osteoporosis Foundation (IOF) has launched an international Capture the Fracture Campaign in 2012 to promote secondary fracture prevention by facilitating the implementation of FLSs^{17, 18}. This website informs, as well as guides health care professionals to implement their own FLS and, furthermore, provides a platform for the global sharing of existing programs, resources about FLS and local implementation strategies¹⁷. A recent publication by the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) entitled “Making the first fracture the last” showed the striking efforts health care professionals are trying to make to reduce subsequent fracture incidence in fragility fracture patients¹⁹. Similar initiatives are ongoing in collaboration of the European League against rheumatism (EULAR) with the European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT)²⁰.

In 2005, the total direct cost of osteoporotic fractures in Europe was €32 billion per year, and is expected to rise to €37 billion by the year 2025²¹. The cost-effectiveness of FLS for secondary prevention of fractures is another issue concerning the initiation of FLSs throughout the world. In the Netherlands, visits of patients at the outpatient clinic, as well as bone mineral density measurement are covered by health care insurance. Cost-effectiveness analyses based on fracture risk reduction assumptions indicate that FLSs could be cost-effective in fragility fracture patients for prevention of future fractures, but further prospective studies will be needed^{22, 23}.

The prevention of subsequent fractures is multifactorial. Possible factors contributing to a reduction of the risk could be the attention of the fracture nurse towards the patient, treatment with anti-osteoporosis medication, vitamin D and calcium supplements and fall prevention. The mechanisms by which mortality is reduced are still unclear and seem to be multifactorial and probably related to

extra skeletal effects of bisphosphonates or calcium and vitamin D or other still unclear mechanisms¹⁰.

At the FLS the fracture nurse is the key figure in the assessment of fracture patients. They inquire into bone- and fall- related risk factors, previous medical history and arrange bone mineral density and laboratory tests. The leading goal is attempting to diminish possible reversible risk factors and to evaluate and treat the adverse risk factors, if applicable and to thereby reduce subsequent fractures and mortality.

In conclusion, the results of this thesis suggest that the implementation of a FLS is clinically important, possibly leading to a lower subsequent fracture risk and mortality.

REFERENCES

1. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4):721-39.
2. van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2008.
3. Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, et al. An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2002; 13(6):450-5.
4. Hegeman JH, Willemsen G, van Nieuwpoort J, et al. [Effective tracing of osteoporosis at a fracture and osteoporosis clinic in Groningen; an analysis of the first 100 patients]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2004; 148(44):2180-5.
5. McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, et al. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2003; 14(12):1028-34.
6. CBO. Preventie van valincidenten bij ouderen 2004. Available at: <http://www.cbo.nl/thema/richtlijnen/overzicht-richtlijnen/geriatrie/>.
7. CBO KvdG. Osteoporose, tweede herziene richtlijn. Van Zuiden Communications 2002.
8. CBO. Osteoporosis and fracture prevention 2011. Available at: <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Geriatrie/>. Accessed 2011-11-07.
9. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2009; 301(5):513-21.
10. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, et al. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96(4):1006-14.
11. Colon-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2010; 25(1):91-7.
12. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15(3):175-9.
13. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, et al. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2007; 297(4):387-94.

14. Vaile JH, Sullivan L, Connor D, et al. A Year of Fractures: a snapshot analysis of the logistics, problems and outcomes of a hospital-based fracture liaison service. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2013.
15. Christensen K, Thinggaard M, Oksuzyan A, et al. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *Lancet* 2013.
16. Global Coalition on Ageing. Available at: <http://www.globalcoalitiononageing.com>. Accessed 07-11-2013.
17. IOF. Capture the Fracture. Available at: <http://www.capturethefracture.org/>. Accessed 07-11-2013.
18. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2013; 24(8):2135-52.
19. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012; 27(10):2039-46.
20. Traumatology) EEFoNAoOa. EFORT. Available at: <https://http://www.efort.org>. Accessed 08-11-2013.
21. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2005; 16(3):229-38.
22. McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2011; 22(7):2083-98.
23. Cooper MS, Palmer AJ, Seibel MJ. Cost-effectiveness of the Concord Minimal Trauma Fracture Liaison service, a prospective, controlled fracture prevention study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2012; 23(1):97-107.

Chapter 9

Samenvatting en conclusies



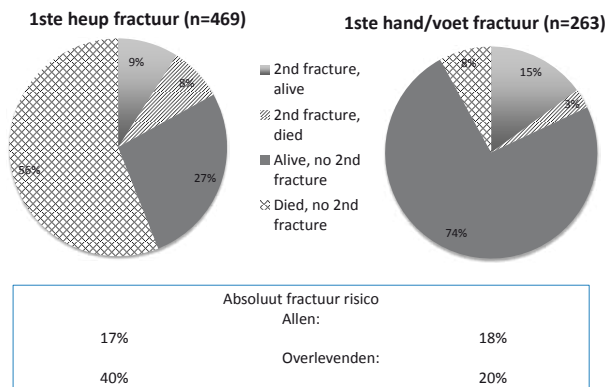
Op het gebied van fractuurbehandeling is er de laatste jaren een substantiële progressie geweest in het identificeren en herkennen van hoog risico patiënten voor een nieuwe fractuur. Hierbij is er ook een toenemende mate van bewijs dat een toegewijde en gespecialiseerde osteoporoseverpleegkundige, gesuperviseerd door (orthopedisch) chirurgen, reumatologen en/of endocrinologen, zorgt voor het integreren van osteoporose- en valrichtlijnen in de “Fracture Liaison Service” (=Osteoporose Poli) (FLS).

In dit proefschrift hebben we onderzoek gedaan bij patiënten met een recente niet-wervelfractuur naar de timing en de risicofactoren voor een nieuwe, opeenvolgende niet-wervel fractuur en overlijden. Ook hebben we het nieuwe fractuurrisico en overlijdensrisico vergeleken in patiënten die behandeld zijn voor en na de implementatie van de Osteoporose Poli.

DEEL 1 NIEUWE OPEENVOLGENDE FRACTUUR INCIDENTIE IN PATIËNTEN MET EEN RECENTE NIET-WERVELFRACTUUR

Het eerste doel van dit proefschrift was om de nieuwe, opeenvolgende fractuur incidentie te evalueren in patiënten met een recente niet-wervel fractuur. Hiervoor hebben we in **hoofdstuk 2** retrospectief een cohort van fractuurpatiënten van 50 jaar en ouder onderzocht. Allen hadden een recente niet-wervelfractuur. Het absolute risico voor een nieuwe, opeenvolgende niet-wervel fractuur binnen 5 jaar was 17.6%. Hogere leeftijd was een significante risicofactor voor het optreden van een nieuwe, opeenvolgende niet-wervelfractuur (Figuur 1). Het absolute risico op overlijden was 32.3%. Significante risicofactoren voor overlijden waren hogere leeftijd, mannelijk geslacht en een initiële majeure fractuur (heup, bekken, multipele ribfracturen, proximale tibia/humerus en distale femurfractuur). Ook het hebben van een nieuwe, opeenvolgende niet-wervelfractuur was een significante risicofactor op overlijden binnen 5 jaar follow-up.

Mortaliteit en fracturen na initiële heup of hand/voet fractuur (5 jr follow-up)



Figuur 1.

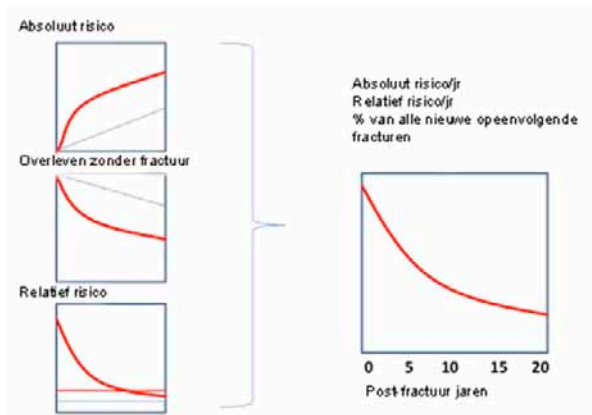
Nieuwe opeenvolgende fractuurincidentie en mortaliteit ingedeeld naar baseline fractuurlokatie

Verder vonden we ook een tijdsgelateerd effect: het risico op een nieuwe, opeenvolgende fractuur, alsmede overlijden, was het hoogst direct na de niet-wervelfractuur. Na multivariabele analyses zagen we dat patiënten met een mineure fractuur een gelijkwaardig risico op een nieuwe, opeenvolgende niet-wervelfractuur hadden vergeleken met patiënten met een initiële majeure fractuur. Echter het risico op overlijden was wel hoger in de groep patiënten met een initiële majeure fractuur vergeleken met patiënten met een initiële mineure fractuur. Vanuit klinisch oogpunt gezien wijzen deze resultaten erop dat fractuurpreventie overwogen zou moeten worden na alle niet-wervelfracturen, en meteen gestart zou moeten na de initiële niet-wervelfractuur. Echter, er is nog steeds uitgebreid onderzoek nodig om te evalueren welke reversibele factoren gecorrigeerd kunnen worden om nieuwe, opeenvolgende niet-wervelfracturen en overlijden te voorkomen.

In **hoofdstuk 3**, werd een overzicht verricht naar studies die zich toespitsen op de tijd en timing van nieuwe, opeenvolgende fracturen. Het Relatieve Risico (RR) van fracturen is verdubbeld na een fractuur, echter deze meta-analyse kon geen uitspraak doen over de timing van deze fracturen omdat deze studies nog niet

beschikbaar waren ten tijde van de geïncludeerde onderzoeken¹. Onderzoeken die wel het tijdseffect tussen het ontstaan van fractures bestudeerden vonden een clustering van fractures over de tijd, bijvoorbeeld het risico op een opeenvolgende nieuwe fractuur is het hoogst het eerste jaar na de initiële fractuur en neemt af in de tijd na een fractuur. Dit is te zien bij herhaalde radiologische en klinische wervelfractures, herhaalde heupfractures en herhaalde laagenergetische fractures. Ook na een klinische wervelfractuur of heupfractuur werd dit tijdseffect gevonden.

De resultaten van het onderzoek bij postmenopauzale vrouwen in Zuid-Nederland toonde dat het risico voor een initiële fractuur 1% per jaar bedraagt en het opeenvolgende, nieuwe fractuur risico het hoogst was binnen het eerste jaar na de initiële fractuur (absoluut risico (AR): 6%) en dit daalde gestaag gedurende de jaren (AR over 20 jaar: 40%). Als men alleen keek naar de patiënten met een nieuwe, opeenvolgende fractuur zag men dat 23% van al deze fractures optraden binnen het eerste jaar na de fractuur, binnen 5 jaar was dit 54%. Echter, na 15 jaar was het risico op een nieuwe, opeenvolgende fractuur niet langer hoger dan het initiële fractuurrisico (Figuur 2)².



Figuur 2.
Clustering van fractures in de tijd, met name in de eerste jaren

Deze clustering van fractures over de tijd toont aan dat men aandacht moet hebben voor de fractuurpatiënt meteen na de fractuur om een nieuwe, opeenvolgende fractuur te voorkomen. Wanneer men overweegt antiosteoporose medicijnen te starten, zou dit gebaseerd moeten zijn op basis van bewezen effect op korte termijn.

Samenvattend tonen de resultaten van **deel I** van dit proefschrift dat binnen 5 jaar follow-up bijna 1 op 5 patiënten met een recente niet-wervelfractuur een nieuwe, opeenvolgende fractuur oplopen. In overeenstemming met de recente literatuur traden de meeste nieuwe, opeenvolgende fractures op binnen het 1ste jaar na de initiële fractuur. Mortaliteit was ook het hoogst binnen 1 jaar na de initiële fractuur. Om het risico op een nieuwe fractuur te verminderen is hierdoor onmiddellijke actie na de initiële fractuur vereist.

DEEL 2 RISICO EVALUATIE OP DE FRACTURE LIAISON SERVICE

Het tweede doel van deze thesis was het evalueren van het implementeren van richtlijnen met betrekking tot osteoporose en vallen op de Fracture Liaison Service door een gespecialiseerde fractuurverpleegkundige. Systematische aanpak van fractuurpatiënten op een FLS leidt tot verhoging van de identificatie van risicopatiënten³⁻⁵.

In **hoofdstuk 4** hebben we de risicofactoren geanalyseerd in patiënten met een recente niet-wervelfractuur gedurende 2 jaar follow-up. De hypothese was dat patiënten met een initiële niet-wervelfractuur met bot- en valgerelateerde risicofactoren een hoger risico hadden op een nieuwe, opeenvolgende fractuur en overlijden ondanks dat ze val- en fractuurpreventie kregen overeenkomstig de Nederlandse osteoporose en valpreventie richtlijnen⁶⁻⁸. Van alle geïncludeerde patiënten, had 51% tenminste één botgerelateerde risicofactor en 60% had tenminste één valgerelateerde risicofactor. Univariabele Cox regressie analyse toonde een 99% hoger risico op een nieuwe opeenvolgende fractuur bij patiënten met de combinatie van bot- en valgerelateerde risicofactoren in vergelijking met alle andere patiënten. In multivariabele analyse (met leeftijd, geslacht en initiële fractuurlocatie geïncludeerd) was deze tendens ook zichtbaar, echter het

was niet statistisch significant. We vonden ook een tijdseffect in patiënten met de combinatie van risicofactoren vergeleken met patiënten met alleen een botgerelateerde risicofactor. Meteen na de initiële fractuur tot 8 maanden hierna hebben patiënten met de combinatie van bot- en valgerelateerde risicofactoren een hoger risico op een nieuwe, opeenvolgende fractuur. Echter een nieuw onderzoek met meer events is nodig om deze data te bevestigen. In univariabele analyse hadden patiënten met de combinatie van bot- en valgerelateerde risicofactoren een significant hoger risico op een nieuwe, opeenvolgende fractuur in vergelijking met patiënten met alleen valgerelateerde risicofactoren (Hazard Ratio (HR) 2.41; 95% Confidentie Interval (CI) 1.06-6.46). Echter dit was niet significant in de multivariabele analyse. Deze data laten zien dat, ondanks dat alle patiënten waren geëvalueerd op de FLS, patiënten met een combinatie van bot- en valgerelateerde risicofactoren nog steeds een hoog fractuurrisico hebben op korte termijn. Er werd geen verschil gevonden tussen de patiënten met betrekking tot mortaliteit tijdens de 2 jaar follow-up. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn dat het totale aantal overlijdens lag was (weinig events) of de behandeling met bisfosfonaten zijn. Bisfosfonaten zouden mogelijk mortaliteit reduceren, echter het exacte mechanisme hierachter is nog onduidelijk. Mogelijk komt het door het effect op nieuwe, opeenvolgende fracturen of het effect op het lichaam buiten het skelet⁹⁻¹¹.

Een evaluatie van meerdere FLS identificeerde verschillen en overeenkomsten in de uitvoering van op evidentie gebaseerde geneeskunde ("evidence-based") en prevalentie van klinische risicofactoren. Dit kan ook helpen bij het opsporen van sterktes en zwakheden van richtlijnen en de implementatie hiervan.

In **hoofdstuk 5** was het doel om overeenkomsten en verschillen in de uitvoering van 5 FLSs in Nederland te analyseren en daarbij de prevalentie van klinische risicofactoren te identificeren in deze groep. Onze hypothese was dat de FLSs patiënten selecteerden op basis van de geldende richtlijn osteoporose en vallen van het Kwaliteitsinstituut voor de Zorg (CBO)⁷. In totaal werden er 7199 patiënten van 50 jaar en ouder met een recente niet-wervelfractuur prospectief gevolgd tijdens een periode van 39-58 maanden. Van deze 7199

patiënten waren 76.7% vrouwen en de gemiddelde leeftijd was 66.7 jaar. Er was een significant verschil tussen de gerapporteerde prevalentie van de klinische risicofactoren tussen de verschillende FLSs. De variabiliteit tussen de gerapporteerde prevalenties van klinische risicofactoren werd uitgedrukt in

relatief risico (RR) en varieerde tussen 1.7 (eerdere wervelfractuur) tot 37.0 (glucocorticoïd gebruik). We concludeerden uit deze data dat een gespecialiseerde osteoporoseverpleegkundige een central rol speelde in het identificeren van fractuurpatiënten voor het evalueren van risicofactoren voor nieuwe, opeenvolgende fractures en het organiseren van secundaire fractuurpreventie onder supervisie van een traumachirurg, orthopeed, endocrinoloog of reumatoloog. We vonden ook dat er opvallend veel verschil is in de prevalentie van klinische risicofactoren en valrisico factoren in de gescreende fractuurpopulatie. Dit impliceert dat preventie strategieën om nieuwe, opeenvolgende fractures te voorkomen vooral toegespitst moeten zijn op botdichtheid, klinische risicofactoren voor osteoporose en valrisicofactoren. Mogelijk zijn er ook verschillen in het voorkomen van risicofactoren tussen verschillende type fractures.

Als conclusie van **deel II** van deze thesis zagen we dat bij patiënten met een recente niet-wervelfractuur, die geëvalueerd en behandeld zijn op de FLS, 51% tenminste een botgerelateerde risicofactor had en 60% tenminste een valgerelateerde risicofactor. Patiënten met de combinatie van beiden hadden een 99% hoger risico op een nieuwe, opeenvolgende fractuur binnen twee jaar na hun initiële fractuur. Er werd ook een tijdsafhankelijk effect waargenomen bij patiënten met de combinatie van risicofactoren vergeleken met patiënten met alleen een botgerelateerde risicofactor met betrekking tot een nieuwe, opeenvolgende fractuur. Bij de evaluatie van de 5 FLSs in Nederland vonden we dat een gespecialiseerde osteoporoseverpleegkundige een centrale rol speelt in de polikliniek. De veronderstelling dat alle ziekenhuizen patiënten strict selecteren op basis van de richtlijn osteoporose en fractuurpreventie van het Kwaliteitsinstituut voor de Zorg (CBO) is waarschijnlijk onjuist, aangezien we verschillen vonden in patiëntselectie, klinische risicofactoren en prevalentie van klinische risicofactoren. Dit impliceert dat er meer concrete en gestandaardiseerde richtlijnen moeten komen om fractuurpatiënten in de dagelijkse praktijk te evalueren.

DEEL 3 FRACTURE LIAISON SERVICE: RISICO REDUCTIE?

Het derde doel van deze thesis was te onderzoeken of het implementeren van een FLS het risico op een nieuwe, opeenvolgende fractuur en overlijden zou kunnen verminderen.

In **hoofdstuk 6** hebben we op een prospectieve wijze patiënten van 50 jaar en ouder met een recente niet-wervelfractuur die behandeld waren op de FLS in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC) geïncludeerd. We hebben dit cohort vergeleken met een retrospectief cohort van fractuurpatiënten die behandeld waren in hetzelfde ziekenhuis voordat er een FLS was (pre-post analyse). In deze studie kwam naar voren dat implementatie van de osteoporose en valpreventie richtlijnen geassocieerd was met een significant lagere incidentie van nieuwe, opeenvolgende niet-wervelfracturen met 35% binnen twee jaar en voor overlijden was dit 33% lager^{6,7}. De lagere incidentie van nieuwe, opeenvolgende fracturen is waarschijnlijk multifactorieel van origine, inclusief begeleiding, meer aandacht vanuit de patiënt met betrekking tot het ziektebeeld, calcium en vitamine D supplementen, antiosteoporose medicatie en valpreventie maatregelen. De afname in mortaliteit kan maar voor een gedeelte worden verklaard door het lagere nieuwe, opeenvolgende fractuurincidentie, zoals bij anderen ook naar voren is gekomen¹¹. Dit suggereert dat postfractuur behandeling niet alleen een effect heeft op nieuwe, opeenvolgende fracturen maar ook op andere nadelige uitkomsten zoals mortaliteit. Verschillen in andere componenten van postfractuur behandeling (anesthesie, wondbehandeling) of verbeterde fractuurbehandeling door artsen die de richtlijnen toepassen, kunnen gerelateerd zijn aan de geobserveerde resultaten.

Daarom hebben we in **hoofdstuk 7** de nieuwe, opeenvolgende fractuurincidentie en mortaliteit geanalyseerd in een vooraf gespecificeerde groep van fractuurpatiënten. We hebben alle patiënten met een recente niet-wervelfractuur tussen 2004-2006 geïncludeerd die behandeld waren in een ziekenhuis met en een ziekenhuis zonder FLS. In het niet-FLS ziekenhuis werd alleen de normale fractuurbehandeling toegepast met als doel fractuurheling. In het ziekenhuis met een FLS ondergingen patiënten een Dual-energy X-ray Absorptiometry scan (DXA-scan) en een bloedonderzoek. In totaal werden er 1412 patiënten gezien in

het ziekenhuis met een FLS en 1910 in het ziekenhuis zonder FLS. Patiënten die werden behandeld in het ziekenhuis met een FLS hadden een significante lagere, tijdsafhankelijke incidentie van nieuwe, opeenvolgende niet-wervelfracturen na correctie voor leeftijd, geslacht en baseline fractuurlokatie. Er werd geen significant verschil gevonden in het eerste jaar na de initiële fractuur, maar vanaf het tweede jaar was de fractuurincidentie 28% lager na 15 maanden follow-up en 56% na twee jaar follow-up. Subgroep analyses ingedeeld naar baseline fractuurlokatie toonde een tijdsafhankelijk effect en dit was met name bij patiënten met een initiële heupfractuur. De nieuwe, opeenvolgende niet-wervelfractuur incidentie in deze patiënten was 57-91% lager in de groep van het ziekenhuis met een FLS vergeleken met de groep zonder FLS. Er waren geen verschillen gevonden in subgroup analyse bij patiënten met een initiële major of minor niet wervelfractuur. Mortaliteit was ook lager in de patiënten behandeld in het ziekenhuis met een FLS (-35%) na correctie voor leeftijd, geslacht en baseline fractuurlokatie. Deze resultaten tonen aan dat bij patiënten met een recente niet wervelfractuur behandeling in een ziekenhuis met een FLS overwogen dient te worden, met name na een recente heup of majeure fractuur.

Samenvattend, in het **III^e deel** van dit proefschrift toonden we aan dat een FLS geassocieerd is met een voordelig effect op de incidentie van een nieuwe, opeenvolgende fractuur en mortaliteit gedurende twee jaar follow-up. Verder vonden we bij patiënten geëvalueerd en behandeld in een ziekenhuis met een FLS een lagere incidentie van een nieuwe, opeenvolgende fractuur ten op zichte van zowel de historische controle groep als de groep patiënten behandeld in het ziekenhuis zonder FLS. Langere follow-up duur is nodig om deze resultaten verder te verifiëren.

ALGEMENE CONCLUSIE

Gezien de vergrijzing met daarbijhorende stijging van het aantal fracturen in deze populatie zullen de ziektekosten de komende jaren exponentieel stijgen. Secundaire fractuurpreventie is een groeiende, maar nog steeds onvoldoende hoge prioriteit voor de arts, ziekenhuisspecialist of de algemene bevolking. Echter, tijdens de laatste decennia is er vooruitgang geboekt ten aanzien van

het identificeren van fractuurpatiënten en de nieuwe, opeenvolgende fractuurincidentie^{1, 12, 13}. De implementatie van een FLS heeft bijgedragen aan een toenemende aandacht voor de fractuurpatiënten bij medisch specialisten, zoals een traumachirurg of orthopeed. Een FLS is de brug tussen de fractuur en secundaire fractuurpreventie. Mogelijk zou een FLS de therapietrouw van fractuurpatiënten kunnen verbeteren door middel van gestructureerde follow-up. Data over de effectiviteit van een FLS zijn schaars. Echter, zowel deze thesis alsmede andere data suggereren dat een FLS effectief kan zijn in het identificeren van patiënten met een recente niet wervelfractuur met een verhoogd risico op een nieuwe, opeenvolgende niet wervelfractuur¹⁴. Een recente studie met betrekking tot lichamelijk en cognitief functioneren in patiënten van 90 jaar en ouder, toonde dat deze ouderen tegenwoordig langer leven met een betere algehele conditie¹⁵. Bovendien, de komende twee decennia zullen er 450 miljoen mensen de pensioengerechtigde leeftijd bereiken, dus de tijd is aangebroken om een FLS beschikbaar te maken voor alle ouderen met fracturen in de wereld¹⁶.

De International Osteoporosis Foundation (IOF) heeft in 2012 een "Capture the Fracture Campaign" op de markt gebracht om secundaire fractuurpreventie te stimuleren door de implementatie van een FLS te faciliteren^{17, 18}. Deze website informeert en leidt zorgprofessionals om een eigen FLS te starten. Daarbij geeft het ook de mogelijkheid tot delen van bestaande fractuurprogramma's en implementatie van FLS strategieën¹⁷. Een recente publicatie van de American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) getiteld "Making the first fracture the last" toonde de initiatieven van de zorgprofessionals om de nieuwe, opeenvolgende fractuurincidentie te reduceren in kwetsbare ouderen¹⁹. Gelijkaardige initiatieven komen vanuit de samenwerking tussen de European League against rheumatism (EULAR) en de European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT)²⁰.

In 2005 waren de totale directe kosten van osteoporotische fracturen in Europa 32 miljard Euro per jaar. Men verwacht dat deze kosten zullen stijgen tot 37 miljard Euro in 2025²¹. De kosteneffectiviteit van een FLS voor secundaire preventie van fracturen is een ander punt van aandacht als men een FLS wil implementeren in het ziekenhuis. In Nederland worden zowel de kosten met betrekking tot het bezoek van de FLS alsmede de DXA scan vergoed door de zorgverzekering.

Kosteneffectiviteitsstudies gebaseerd op fractuurreductie laten zien dat FLSs kosteneffectief zouden kunnen zijn in kwetsbare ouderen voor de preventie van nieuwe fracturen, echter meer onderzoek is noodzakelijk^{22, 23}.

De preventie van nieuwe, opeenvolgende fracturen is multifactorieel. Mogelijke factoren die zouden kunnen bijdrage aan het verlagen van het risico zijn de aandacht van de osteoporoseverpleegkundige, antiosteoporose medicatie, calcium en vitamine D suppletie, valpreventie en follow-up. Het mechanisme waardoor mortaliteit gereduceerd is is nog onbekend en lijkt ook multifactorieel en mogelijk gerelateerd aan niet botgerelateerde effecten van bisfosfonaten of calcium en vitamine D of door andere nog onbekende mechanismen¹⁰.

De osteoporoseverpleegkundige heeft een centrale rol in de beoordeling van fractuurpatiënten op de FLS. Die informeert naar bot- en valgerelateerde risicofactoren, medische voorgeschiedenis en draagt zorg voor bloedonderzoek en DXA scan afspraak. Het hoofddoel is om de mogelijke reversibele risicofactoren te corrigeren en evaluatie en behandeling van de risicofactoren in de individuele patiënt om zodoende nieuwe, opeenvolgende fracturen en mortaliteit te verlagen. Dit opent de weg naar “treat-to-target” en geïndividualiseerde fractuurpreventie.

Concluderend, suggereren de resultaten van deze thesis dat de implementatie van een FLS klinisch van belang is omdat het geassocieerd is met een lager nieuw, opeenvolgend fractuurrisico en mortaliteit.

LITERATUUR

1. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4):721-39.
2. van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2008.
3. Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, et al. An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2002; 13(6):450-5.
4. Hegeman JH, Willemsen G, van Nieuwpoort J, et al. [Effective tracing of osteoporosis at a fracture and osteoporosis clinic in Groningen; an analysis of the first 100 patients]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2004; 148(44):2180-5.
5. McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, et al. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2003; 14(12):1028-34.
6. CBO. Preventie van valincidenten bij ouderen 2004. Available at: <http://www.cbo.nl/thema/richtlijnen/overzicht-richtlijnen/geriatrie/>.
7. CBO KvdG. Osteoporose, tweede herziene richtlijn. Van Zuiden Communications 2002.
8. CBO. Osteoporosis and fracture prevention 2011. Available at: <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Geriatrie/>. Accessed 2011-11-07.
9. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2009; 301(5):513-21.
10. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, et al. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96(4):1006-14.
11. Colon-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2010; 25(1):91-7.
12. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15(3):175-9.
13. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, et al. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007; 297(4):387-94.

14. Vaile JH, Sullivan L, Connor D, et al. A Year of Fractures: a snapshot analysis of the logistics, problems and outcomes of a hospital-based fracture liaison service. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2013.
15. Christensen K, Thinggaard M, Oksuzyan A, et al. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *Lancet* 2013.
16. Global Coalition on Ageing. Available at: <http://www.globalcoalitiononageing.com>. Accessed 07-11-2013.
17. IOF. Capture the Fracture. Available at: <http://www.capturethefracture.org/>. Accessed 07-11-2013.
18. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2013; 24(8):2135-52.
19. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012; 27(10):2039-46.
20. Traumatology) EEFoNAoOa. EFORT. Available at: <https://http://www.efort.org>. Accessed 08-11-2013.
21. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2005; 16(3):229-38.
22. McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2011; 22(7):2083-98.
23. Cooper MS, Palmer AJ, Seibel MJ. Cost-effectiveness of the Concord Minimal Trauma Fracture Liaison service, a prospective, controlled fracture prevention study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2012; 23(1):97-107.